

Antibioprophylaxie et vaccins des méningites bactériennes communautaires

La survenue d'un cas de méningite à méningocoque impose le traitement immédiat des sujets contacts par la rifampicine et leur vaccination s'il s'agit d'un sérotype A ou C. La vaccination a presque fait disparaître les méningites à *Hæmophilus influenzae*. La généralisation du vaccin pneumococcique conjugué pourrait avoir le même effet sur l'incidence des méningites à pneumocoques.

Antoine Bourrillon*, Édouard Bingen **

Les bactéries responsables des méningites purulentes de l'enfant (méningocoque, pneumocoque et *Hæmophilus influenzae* b) proviennent du nasopharynx.

Elles sont susceptibles de diffuser à l'entourage et peuvent être responsables de cas secondaires, voire de véritables épidémies, comme il en est périodiquement décrit en Afrique subsaharienne.

Deux actions complémentaires ont pour but de réduire la survenue de ces cas secondaires : l'antibioprophylaxie et la vaccination en urgence.

La mise au point et l'administration récemment accrue de vaccins conjugués efficaces dès l'âge de 2 mois, conduisent à des réflexions de santé publique visant à évaluer l'impact et les conséquences de nouveaux programmes vaccinaux préventifs à toute une population selon des indications adaptées à l'épidémiologie.

CHIMIOPROPHYLAXIE DES MÉNINGITES BACTÉRIENNES

Méningites à méningocoque

La prévention des cas secondaires de méningites à méningocoque repose sur la chimioprophylaxie des sujets contacts. L'objectif d'une telle chimioprophylaxie, administrée en urgence, est d'éliminer un éventuel portage chez les sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oropharyngées du patient et de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population.

Entre 1990 et 1999, le nombre de personnes recevant une chimioprophylaxie dans l'entourage d'un cas (v. encadré) a augmenté sans qu'aucune nouvelle donnée scientifique, ni aucune recommandation nouvelle ne justifient

* service de pédiatrie générale, ** service de bactériologie, hôpital Robert Debré, 75019 Paris. Mél : antoine.bourrillon@rdb.ap-hop-paris.fr

cette tendance. Malgré cette extension de la chimioprophylaxie, la proportion de cas secondaires est stable depuis 1990, soit 1 à 2 % de l'ensemble des cas déclarés.

Il faut considérer cependant que le nombre de plus en plus important de personnes recevant un traitement antibiotique court à visée préventive risque d'entraîner l'apparition de résistances chez *Neisseria meningitidis* mais aussi chez d'autres espèces bactériennes comme le pneumocoque ou le bacille de la tuberculose.

Il est donc nécessaire de bien définir les sujets contacts pour lesquels une prophylaxie doit être mise en place.

Chimioprophylaxie : pour qui ?

L'élément indispensable pour la transmission du méningocoque est l'existence d'un contact direct avec les sécrétions oropharyngées du sujet infecté. Certains facteurs sont nécessaires à la transmission des méningocoques ou peuvent la favoriser.

- *La proximité* : si la distance est inférieure à 1 mètre entre l'enfant (la personne infectée) et la personne réceptrice.

- *La durée du contact* : qu'il soit bref lors d'un contact bouche à bouche (première intervention de réanimation) ; ou plus prolongé et augmentant avec la fréquence et la durée du contact dans les cas de contacts rapprochés (moins de 1 mètre, sans contact buccal).

- *L'irritation de la muqueuse oropharyngée* du sujet infecté (s'il tousse).

Les sujets contacts devant bénéficier de l'antibioprophylaxie antiméningococcique ont été précisés par les directives de la circulaire du 15 juillet 2002, modifiant la circulaire du 8 novembre 2001 (v. tableau).¹

Il est des situations dans lesquelles les circonstances précises d'exposition doivent être évaluées.

- *Établissements scolaires, écoles élémentaires, collèges et lycées* : la prophylaxie est recommandée à toute la classe s'il existe 2 cas d'infection à méningocoque dans une même classe ; aux seuls voisins de classe, s'il y a 2 cas d'infections à méningocoque dans 2 classes différentes ; à des mesures de type cas groupés ou épidémiques s'il y a 3 cas ou plus dans 2 classes différentes.

- *Doivent être éventuellement évaluées au cas par cas certaines situations de contagion* : réunion familiale (contact du malade avec les enfants, proche et prolongé) ; sports de combat (judo ou lutte) ou collectifs (rugby), si les contacts de proximité sont prolongés ; soirées dansantes, si la proximité est de moins de 1 mètre pendant plusieurs heures (plus de 2 heures).

Il faut cependant retenir que les personnes ayant fréquenté le même lieu que le malade dans les 10 jours précédant le début de la maladie, mais n'ayant pas eu un contact face à face avec celui-ci suffisamment proche ou prolongé, n'ont pas besoin d'une chimioprophylaxie.

Par ailleurs, l'antibioprophylaxie du sujet infecté n'est plus utile à la suite du traitement curatif d'une méningite purulente du nourrisson à méningocoque, lorsque celle-ci a été traitée par les céphalosporines de 3^e génération

injectables, recommandées par les conclusions des conférences de consensus.²

Chimioprophylaxie : comment ?

Elle doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible 24 à 48 heures après le diagnostic confirmant une infection invasive à méningocoques (examen du liquide céphalorachidien, hémocultures).

Elle n'a plus aucune utilité au-delà de 10 jours après le contact avec le malade (l'incubation des infections à méningocoques est de 2 à 10 jours).

L'antibiotique utilisé doit être efficace sur *N. meningitidis* et ne pas sélectionner des souches résistantes. Il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour *N. meningitidis*.

Son action doit être rapide, prolongée et ne pas décaper une éventuelle infection invasive.

Définition des cas d'infections invasives à méningocoque (dont méningites purulentes de l'enfant)

Conformément à l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) du 16 mai 2002,¹ peuvent être considérées comme cas d'infections invasives à méningocoque tout cas s'intégrant dans l'une au moins des 4 conditions suivantes :

1. *isolement bactériologique de méningocoque* à partir d'un site anormalement stérile (sang, liquide céphalorachidien, articulaire, pleural, péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;

2. *présence de diplocoques à Gram négatif* à l'examen direct du liquide céphalorachidien ;

3. *liquide céphalorachidien évocateur de méningite bactérienne purulente* (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et : soit présence d'éléments purpuriques cutanés quel qu'en soit le type ; soit présence d'antigènes solubles méningococciques dans le liquide céphalorachidien, le sang ou les urines ; soit *polymerase chain reaction* (PCR) positive, à partir du liquide céphalorachidien ou du sérum ;

4. *identification d'un purpura fulminans* (purpura rapidement extensif avec au moins 1 élément nécrotique ou ecchymotique de plus de 3 mm de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Tout cas répondant à ces critères doit être signalé sans délai et par tous moyens à l'autorité sanitaire afin de réaliser l'analyse des sujets contacts et que soit mise en œuvre la prophylaxie adaptée dans l'entourage.

1. Circulaire DGS du 15 juillet 2002 modifiant la circulaire DGS/SDJC/2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections à méningocoque.

Arbre de décision pour l'administration d'une prophylaxie au cours d'un cas d'infection invasive à méningocoque

	SITUATIONS POUR LESQUELLES UNE CHIMIOPROPHYLAXIE EST RECOMMANDÉE	SITUATIONS NÉCESSITANT UNE ÉVALUATION DES CONDITIONS DU CONTACT	SITUATIONS POUR LESQUELLES UNE CHIMIOPROPHYLAXIE N'EST PAS RECOMMANDÉE
Entourage proche			
Milieu familial	Personnes vivant avec le cas	Réunion familiale impliquant de jeunes enfants	
Milieu extrafamilial	Flirt Amis intimes	Sport de combat Sport collectif impliquant contacts physiques durables ou répétés	Sport ou activités collectives sans contact physique ; soirée et repas entre amis
Collectivité d'enfants			
Crèche	Tous les enfants et le personnel de la section		Personnel et enfants des sections n'ayant aucune relation avec le cas
Halte-garderie	Tous les enfants et le personnel de la section du cas		
Centre aéré	Amis intimes Enfants ayant partagé les mêmes activités		Voisins de réfectoire
Centre ou camp de vacances	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes du centre ou du camp
Milieu scolaire			
École préélémentaire	Tous les enfants et le personnel de la classe du cas Les classes ayant eu des activités partagées		
École élémentaire	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Enfant ayant partagé la cour de récréation Élèves de la classe de la fratrie Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Collège Lycée	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Université			Étudiants et professeurs
Internes	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes de l'institution
Situations impliquant des adultes			
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé le bouche à bouche ou une intubation endotrachéale sans masque de protection		Toutes les autres personnes de l'équipe hospitalière ; le personnel de laboratoire de biologie* Les pompiers et ambulanciers Les voisins de chambre du cas
Soirée dansante, Boîte de nuit		Personnes ayant eu un contact proche et prolongé	Personnes ayant fréquenté le même lieu
Lieux publics (café, restaurant, magasin)			Les clients et le personnel présents en même temps que le cas
Voyage en avion, bus train	Personnes occupant les 2 sièges directement voisins avec le cas pendant plus de 8 heures		Personnes ayant occupé les sièges situés à distance du cas même si la durée excède 8 heures
Personnes vivant en institution	Personnes partageant la même chambre		Toutes autres personnes de l'institution
Locaux professionnels			Les personnes travaillant dans les mêmes locaux

Tableau 1 * Le risque d'exposition du personnel de laboratoire au méningocoque, pathogène de classe 2, reste limité au cas de souillure des muqueuses oculaires, nasales ou buccales.

Le médicament qui répond le mieux à ces critères est la rifampicine (v. encadré). Elle réduit le portage de 75 à 98 %. Son efficacité réduirait les cas secondaires à moins de 2 %.

Mesures indispensables

Toute souche de méningocoque isolée doit être systématiquement adressée au Centre national de référence (Institut Pasteur). La déclaration d'une méningite à méningocoque est obligatoire.

Le signalement doit être effectué sans délai (par téléphone) auprès du médecin inspecteur de la santé publique de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass).

Il convient aux services compétents de la Ddass d'organiser la permanence du dispositif de signalement et de gestion.

Une notification écrite est adjointe, permettant d'assurer un suivi épidémiologique précis.

Mesures inefficaces et inutiles

- Désinfection rhinopharyngée et prélèvements rhinopharyngés.

- Éviction de la collectivité des sujets contacts (en particulier éviction scolaire des frères et sœurs).

- Désinfection ou fermeture d'un établissement (par exemple scolaire) fréquenté par le malade.

Méningites à *Hæmophilus influenzae* b

Les méningites dues à *H. influenzae* sont devenues exceptionnelles depuis la généralisation du vaccin conjugué anti-*Hæmophilus* b.

Schéma de la prophylaxie antiméningococcique

La rifampicine est prescrite, par voie orale pendant 2 jours aux doses suivantes :

- nouveau-né (moins de 1 mois) : 5 mg/kg, 2 fois par jour ;
- nourrisson et enfant (1 mois-15 ans) : 10 mg/kg, 2 fois par jour ;
- adulte : 600 mg, 2 fois par jour.

Il est important de prévenir toute jeune femme, ou femme en âge de procréer, de la diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux en cas de prise de ce médicament et de la nécessité d'utiliser alors une contraception mécanique.

Il convient aussi d'alerter les adultes que la rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions et colorer de façon permanente des lentilles de contact souples.

En cas de contre-indications à la rifampicine, la spiramycine est recommandée ; celle-ci a des taux salivaires élevés et nécessite un traitement de 5 jours pour obtenir une efficacité de 85 % : chez le nourrisson et l'enfant, 75 000 d'UI/kg, 2 fois par jour ; chez l'adulte, 3 millions d'UI/kg, 2 fois par jour pendant 5 jours.

La chimioprophylaxie concerne les sujets contacts : tous les membres de la famille du cas index (avant tout, enfants de moins de 4 ans, non vaccinés).

L'antibioprophylaxie est inutile chez les enfants de l'environnement immédiat correctement vaccinés par le vaccin anti-*Hæmophilus* b.

L'antibiotique proposé est également la rifampicine (20 mg/kg/j) en 1 seule prise pendant 4 jours.

Il en est de même chez le sujet atteint de méningite due à ce germe et traité par une céphalosporine de 3^e génération injectable (céfotaxime, ceftriaxone) qui élimine le portage nasopharyngé de l'*H. influenzae* b.

La déclaration du cas index n'est pas obligatoire.

Méningites purulentes à pneumocoque

Les méningites purulentes à pneumocoque ne sont pas épidémiques.

La vaccination et l'antibioprophylaxie chez les sujets contacts sont inutiles ; la déclaration n'est pas obligatoire.

QUELLE PRÉVENTION PAR LA VACCINATION ?

Vaccination antiméningococcique

La survenue d'un cas d'infection invasive méningococcique dans une collectivité indique qu'une souche pathogène circule.

Il n'y a pas lieu cependant de vacciner les sujets contacts qui ne se retrouvent pas de façon régulière et répétée dans l'entourage du malade ou la même collectivité de vie, pendant les semaines qui suivent le dernier contact avec le malade.

Les vaccins disponibles

Il n'y a pas de vaccin actuellement disponible contre le méningocoque du groupe B, le plus fréquent en France. Seule la vaccination contre les méningocoques des sérogroupes A, C, Y ou W135 est possible en France.

Les vaccins polysaccharidiques A + C : les polysaccharides entraînent la synthèse d'immunoglobulines (Ig) M puis d'IgG (classe 2 surtout, non synthétisés chez les enfants de moins de 2 ans). La réponse immunitaire est de courte durée (2 à 3 ans) sans effet de rappels. L'absence de synthèse d'anticorps muqueux de type IgA ou IgG ne modifie pas le portage de la bactérie. Les polysaccharides ne se fixent que sur les lymphocytes B matures absents chez l'enfant de moins de 2 ans. Ils ne peuvent pas être proposés chez l'enfant avant l'âge de 18 mois (parfois cependant plus précocement en cas de méningite à méningocoque A [cas exceptionnel en France]).

Le vaccin méningococcique C conjugué : la conjugaison d'un antigène polysaccharidique à une protéine porteuse le transforme en un antigène T dépendant, ce qui a comme conséquence une augmentation de son immunogénicité, et surtout une réponse immunitaire dès l'âge de

CE QUI EST NOUVEAU

- L Les précisions concernant la définition des infections invasives à méningocoque incluant la PCR à partir du liquide céphalorachidien ou du sérum.
- L La définition des arbres décisionnels facilitant les conditions de prescription d'une prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque.
- L La conduite à tenir devant des cas groupés ou d'une épidémie d'infections invasives à méningocoque (récente hyperendémie observée dans les régions de Clermont-Ferrand et de Bordeaux) :
 - survenue dans une même communauté (commune, quartier, tous âges confondus) ;
 - dans un délai de moins de 3 mois et sans contact direct entre eux ;
 - d'au moins 3 cas (reliés à des souches identiques selon expertise systématique des sérogroupes par le Centre national de références) ;
 - en cas d'épidémie ou d'hyperendémie, la prophylaxie vaccinale antiméningococcique est prise en charge par l'État.
- L Aucune mesure prophylactique immédiate ne doit être proposée vis-à-vis des cas contacts de méningites à pneumocoques (absence de caractère épidémique).
- L On peut espérer, de la généralisation d'une prescription précoce de vaccins polysaccharidiques antipneumococciques, une réduction du nombre des méningites à pneumocoque.

2 mois. Cette conjugaison réduit le portage des souches pharyngées et induit une mémoire immunitaire. Le vaccin méningococcique C conjugué contenant 10 µg d'antigènes oligosaccharidiques C conjugués à la protéine CRM 197 est disponible en France depuis le début de l'année 2002 (Meningitec, Meninvact, Menjugate).

Le vaccin tétravalent contenant les polysides A/C/Y/W135 est disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohortes, mais il n'est utilisé de façon préférentielle qu'après l'âge de 18 mois à 2 ans, sauf contact ou situation épidémique particulière.

Qui vacciner ?

Dans les pays comme la France, où l'incidence des infections à méningocoque liées aux groupes A et C est de l'ordre de 20 pour 100 000 (70 % des infections invasives à méningocoque sont à séro groupe B), il n'est pas utile de vacciner la totalité de la population vis-à-vis du groupe C et (ou) du groupe A.

Les indications de la vaccination restent limitées :

– en dehors de toute épidémie ou hyperendémie, la vaccination A, C ou A+C n'est recommandée que si le séro groupe est connu conjointement à une chimioprophylaxie pour les sujets contacts (v. encadré) ;

– la vaccination A+C+Y+W135 est recommandée pour les pèlerins se rendant à la Mecque et pour les sujets contacts immédiats des sujets atteints ;

– la vaccination A+C est recommandée pour les voyageurs se rendant dans une zone à risques en période épidémique ;

– une prévention vaccinale (contre les méningocoques A et C) systématique par un vaccin conjugué a été recommandée en France dans les régions ayant connu des périodes d'hyperendémies (Puy-de-Dôme, Pyrénées-Atlantiques, Hautes-Pyrénées, Landes) ; son caractère systématique est actuellement discuté en France dans la crainte qu'elle n'induisse des modifications épidémiologiques (non démontrées) au niveau des sous-groupes méningococciques (augmentation des cas de méningites à méningocoque B).

Vaccination antipneumococcique

L'actualité a mis en lumière les difficultés accrues depuis une dizaine d'années dans le traitement antibiotique des infections à pneumocoque.³

Le vaccin polysaccharidique pneumococcique à 23 valences n'est pas adapté à la prévention des méningites à pneumocoque, les plus fréquentes au cours de la première année de vie (pic du 4^e au 6^e mois) en raison de sa non immunogénicité avant l'âge de 2 ans.

Le vaccin pneumococcique conjugué, dont le principe repose sur le couplage des polysaccharides capsulaires à une protéine assurant une réponse T dépendante, induit à l'inverse une réponse immunitaire forte chez l'enfant de moins de 2 ans.⁴ La complexité de la mise au point des vaccins conjugués limite leur valence, c'est-à-dire le nombre de sérotypes capsulaires qu'ils couvrent.

Une étude clinique prospective réalisée en Californie montre une efficacité de plus de 97 % chez les enfants

Schéma de la vaccination contre le méningocoque

Dès lors que le séro groupe d'un méningocoque du groupe A, C, Y ou W135 isolé chez un malade est connu, la vaccination est recommandée le plus rapidement possible et dans un délai maximum de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade. La vaccination est faite parallèlement à la chimioprophylaxie.

Elle n'est proposée qu'aux sujets contacts suivants :

– ceux appartenant à l'entourage proche du malade ;

– ceux qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade pendant les semaines qui suivent le dernier contact.

L'immunité apparaît en moyenne 10 jours après la vaccination et dure environ 3 à 4 ans.

complètement vaccinés par vaccin heptavalent dans la prévention des pathologies invasives liées au sérotypes vaccinaux.⁵ En France, la généralisation de la pratique d'un tel vaccin entraînerait une couverture vaccinale théorique plus faible de 77 % pour les méningites purulentes à pneumocoque.⁶ Des essais avec des vaccins à 9 valences et à 11 valences sont en cours.

Des études effectuées sur le portage du pneumocoque au cours de la vaccination ont conduit à observer une réduction de la colonisation avec les sérotypes résistants habituels et une substitution par des sérotypes sensibles.⁴ Ainsi ce vaccin serait susceptible d'entraîner une réduction de la diffusion des sérotypes résistants associés aux patho-

logies invasives et non invasives en pédiatrie. Par ailleurs, comme indiqué plus haut, en cas de méningite à pneumocoque la vaccination des sujets contacts est inutile.

CONCLUSION

Les recommandations d'antibioprophyllaxie des méningites bactériennes sont évolutives, adaptées à l'épidémiologie et au contexte d'environnement du malade. La vaccination antiméningococcique (A + C) garde actuellement des indications ciblées.

La généralisation préventive du vaccin antipneumococcique conjugué doit permettre une réduction significative du nombre des méningites à pneumocoque dont les séquelles restent redoutables chez le nourrisson. **B**

POUR LA PRATIQUE

- L Les méningites à méningocoque sont actuellement, parmi les méningites purulentes de l'enfant, les plus concernées par l'antibioprophyllaxie et les vaccins.
- L La détection d'un cas de méningite à ce germe induit le plus souvent dans l'entourage familial ou scolaire des craintes conduisant à des démarches de consultations médicales urgentes à visée prophylactique.
- L Dans ce contexte, la chimioprophyllaxie de précaution a pu apparaître trop souvent excessive.
- L Les mesures proposées et récemment actualisées (v. encadrés) s'appliquent aux cas d'infections invasives confirmées incluant depuis peu la PCR pratiquée dans des laboratoires bactériologiques spécialisés et une orientation vers le Centre national de référence.
- L La définition des infections invasives à méningocoque a été précisée :
 - elle implique la recherche des sujets contacts répondant clairement à des critères faisant intervenir la proximité (moins de 1 mètre) et la durée d'un contact étroit (plus de 2 heures) ;
 - la rifampicine est le traitement le plus habituellement proposé pendant 8 heures ;
 - on lui adjoint un vaccin antiméningococcique si le méningocoque appartient au sérotype A, C, Y, W135 dans un délai de 10 jours après le contact ;
 - les méningites à *Haemophilus influenzae* b ont à peu près totalement disparu depuis la vaccination anti-*Haemophilus* b et ne justifient, si authentification, qu'une chimioprophyllaxie des sujets contacts par la rifampicine pendant 4 jours ;
 - les méningites à pneumocoque ne nécessitent pas une chimioprophyllaxie pour les sujets contacts.
- L Le véritable objectif en termes de santé publique est la généralisation de la vaccination contre le pneumocoque par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent polysaccharidique adapté au 7 polysaccharides capsulaires les plus fréquents (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F).
- L Une telle politique vaccinale laisse espérer une réduction de plus de 80 % des méningites à pneumocoque notamment résistant à la pénicilline.

SUMMARY Chemoprophylaxis and vaccine for prevention of bacterial meningitis in children

Given the devastating nature of *Neisseria meningitidis* disease and emergence of resistant strains prevention through chemoprophylaxis and meningococcal vaccine remains the best approach to control this serious infection. Chemoprophylaxis may be limited strictly to the contact subjects. Polysaccharide meningococcal serogroups A, C, Y and W135 should be given less than 10 days to patients with prolonged contact with the index case. Meningococcal C conjugate vaccine constitutes an additional advantage in the prevention of meningococcal meningitis in children < 2 years. High *Haemophilus* serotype B coverage level led to near-disappearance of *H. influenzae* serotype b meningitis but chemoprophylaxis remains indicated.

Rev Prat 2004 ; 54 : 973-9

RESUMÉ Antibioprophyllaxie et vaccins des méningites bactériennes communautaires

L'antibioprophyllaxie et les vaccins des méningites bactériennes communautaires concernent actuellement avant tout les méningites et les infections invasives à méningocoque dont les définitions ont été actualisées. Les indications de l'antibioprophyllaxie ont conduit à préciser les définitions des sujets contacts. Les vaccins sont nécessaires dès lors que le sérotype du méningocoque A C Y ou W135 a été isolé et ce dans un délai maximal de 10 jours après le contact. L'antibioprophyllaxie des méningites à *Haemophilus influenzae* b devenues exceptionnelles en France est inchangée.

RÉFÉRENCES

1. Circulaire DGS du 15 juillet 2002 modifiant la circulaire DGS/SDJC/2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections à méningocoque.
2. Conférence de consensus : « Les méningites purulentes communautaires » Saint Étienne, 7 février 1996 - texte long du Consensus. Med Mal Infect 1996 ; 26 : 952-73.
3. Bourrillon A, Bingen É. Stratégie thérapeutique des méningites à pneumocoque. Med Mal Infect 2002 ; 32 : 55-60.
4. Bingen É. Place du pneumocoque en pathologie infectieuse pédiatrique. Pathol Biol 2002 ; 50 : 374-9.
5. Black S, Shinefield H, Bruce F et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000 ; 19 : 187-95.
6. Reinert P, Hau-Rainsard I, Ovetchkine P. Les vaccins anti-pneumococques conjugués : un espoir pour la France ? Med Ther 2000 ; 6 : 270-3.